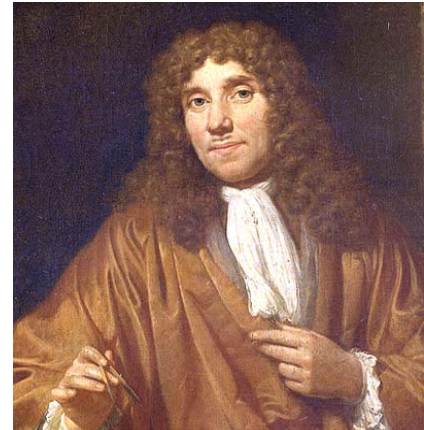


Form ist wichtig: Warum Bakterien so und nicht anders aussehen

Autor: Dr. Kristen Kerksiek
12. August 2009

Im Jahr 1683 reinigte sich ein besonders neugieriger Niederländer mit einem Zahnstocher die Zahnzwischenräume. Dabei kam er auf die Idee, sich das "weiße Zeug" mit seinem selbstgebauten Mikroskop genauer anzusehen. Was Antoni van Leeuwenhoek dabei sah und zeichnete, war eine Sensation. Es war eine der ersten Beobachtungen an lebenden Bakterien. Leeuwenhoek beschrieb mindestens fünf Typen winziger Tierchen oder "animalculi": einen beweglichen Bacillus, einen Micrococcus und einen Spirochäten, außerdem haken- und fadenförmige Bakterien (wahrscheinlich *Selemonas sputigena* und *Leptothrix buccalis*) - eine Leben sprühende Mischung von einigen der mehr als 300 Arten, die im Mund des Menschen zu Hause sind. (Wäre es nicht wieder einmal an der Zeit, Zahnbürste und Zahnseide zu benutzen?). Mit seinem einfachen Mikroskop entdeckte Leeuwenhoek nicht nur die Bakterien, sondern er zeigte auch, dass sie sich in ihrer äußeren Form stark unterscheiden können.



Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) baute einfache Mikroskope, mit denen er Objekte - scharf und hell - mehr als 250fach vergrößern konnte.

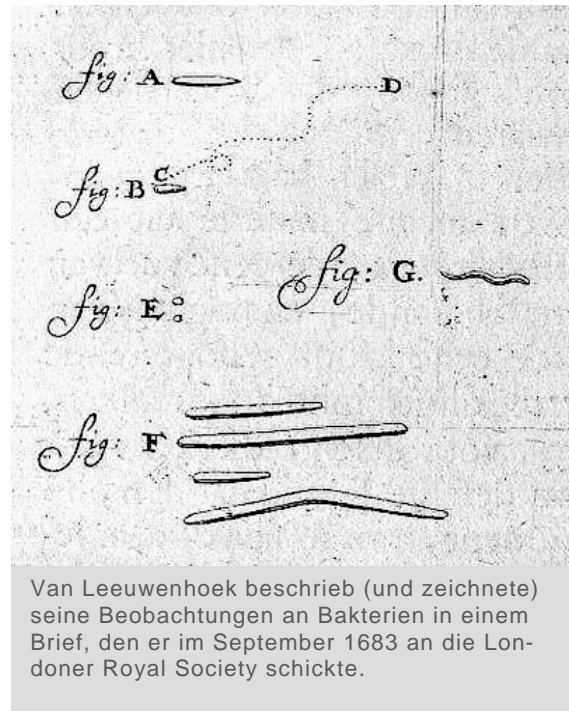
Heute weiß jeder, dass Bakterien die unterschiedlichsten Formen haben können. Das Repertoire erschöpft sich bei weitem nicht mit einfachen Stäbchen (Bacilli), Kugeln (Cocci) und Spiralen (Spirochäten). In den 325 Jahren, seit Leeuwenhoek das Fachgebiet der Bakteriologie begründete, hat man ein breites Spektrum unerwarteter, bizarrer Formen entdeckt: Bakterien können gebogen, dreieckig oder spitz zulaufend sein; sie können die Form eines Tropfens, einer Zitrone, einer Münze oder sogar einer Briefmarke haben; sie können Ketten, Fäden und Haufen bilden; sie können eigenartige, unregelmäßig geformte Auswüchse hervorbringen (um nur einige der vielen Möglichkeiten zu nennen). Dennoch haben sich nur wenige Wissenschaftler mit der nächsten Frage beschäftigt, die sich logischerweise anschließt: Warum?

Wer war zuerst da: Stäbchen oder Kokken?

Wenn es nur um Einfachheit ginge, könnte man annehmen, dass das erste Bakterium eine Kugel ohne innere Struktur war: Ein Membranbeutel, der in einer Flüssigkeit schwebt, nimmt automatisch die Kugelform an. Phylogenetische Untersuchungen aus den letzten zehn Jahren weisen aber darauf hin, dass die ersten Bakterien stäbchenförmig waren. Die Kokken wären demnach eine "Sackgasse", die viele Male unabhängig entstanden ist.

Die Frage(n) nach dem Warum

Warum sind Bacterien unterschiedlich geformt? Ist es Zufall oder Anpassung? Eine Laune der Natur oder ein Selektionsvorteil? Sind die Zellwände nur dazu da, alle wichtigen Substanzen zusammenzuhalten, oder erfüllt die Form eine spezifische Funktion? Solche Fragen lassen sich experimentell nur schwer untersuchen, aber eine ganze Reihe von Argumenten sprechen für die Vorstellung, dass Bakterien ihre Form sehr ernst nehmen. Zunächst einmal gibt es zwar viele verschiedene Bakterienformen, die Bakterien einer Gattung halten aber in der Regel an einer bestimmten äußeren Gestalt fest - vermutlich an derjenigen, die ihnen die meisten Vorteile bietet. Und zum anderen hat sich bei Prokaryonten, die im Stammbaum des Lebendigen weit voneinander entfernte Zweige besetzen - Bacteria und Archaea - eine ganz ähnliche Morphologie entwickelt. Stäbchen, Kugeln & Co. müssen also etwas Besonderes haben, wenn sich diese Formen in der Welt der Einzeller so großer Beliebtheit erfreuen.



Van Leeuwenhoek beschrieb (und zeichnete) seine Beobachtungen an Bakterien in einem Brief, den er im September 1683 an die Londoner Royal Society schickte.

Warum hat ein bestimmtes Bakterium eine bestimmte Form? Welche Selektionsvorteile bieten verschiedene Formen für die Bakterien? Nach Antworten auf solche Fragen suchen die Bakterienforscher bei ihren Lieblingsorganismen erst seit relativ kurzer Zeit. Zu den führenden Wissenschaftlern auf diesem Gebiet gehört Kevin Young von der University of Arkansas für Medical Sciences. "In der Regel beschäftigen wir uns schon seit vielen Jahren mit Bakterien, ohne darüber nachzudenken, warum sie diese oder jene Form haben", sagt er. "Die Vorstellung, dass die Form nützlich und bedeutsam sein könnte, wird (zumindest wenn es um Bakterien geht) erst seit kurzem zum Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Die Ergebnisse werden vielschichtig sein. Die Morphologie der Bakterien wird in mehrfacher Hinsicht vom Selektionsdruck beeinflusst: durch den Zugang zu Nährstoffen, die Zellteilung, Anheftung/Loslösung, natürliche Feinde, Beweglichkeit und andere Faktoren. Unter allen diesen Unterschieden ist der Zusammenhang zwischen Beweglichkeit und Zellform am besten erforscht. Sehr bewegliche Bakterien sind beispielsweise in der Regel stäbchenförmig mit optimaler Form und Größe; die Fortbewegung in viskösen Flüssigkeiten wird offensichtlich durch die Spiralförmigkeit erleichtert. Aber da stets mehrere Selektionsfaktoren im Spiel sind, gibt es derzeit keine Möglichkeit, die Zellform auf Grund der Umwelt vorherzusagen oder umgekehrt.

Verwandlungskünstler

Häufig stellt man sich vor, Bakterien hätten eine festgelegte Morphologie. Wir benennen sie sogar nach ihrer Form (z. B. *Streptococcus*). Aber die Umwelt ist nicht unveränderlich, und das Gleiche gilt auch für die Form der Bakterien. Manche von ihnen - darunter auch etliche, die beim Menschen Krankheiten hervorrufen - machen dramatische Formveränderungen durch, wenn sie verschiedene Entwicklungsstadien durchlaufen. *Legionella pneumophila* zum Beispiel nimmt während seines Entwicklungszyklus mindestens acht verschiedene morphologische Formen an. *Helicobacter pylori* zeigt sich in der Regel in Form kurzer, spiralförmiger Stäbe, manchmal findet man ihn in Biospiematerial aber auch in Form korkenzieherförmiger Filamente. Und bei einer Form von *Escherichia coli*, die Harnwegsinfektionen hervorrufen, wurden in einer eindrucksvollen Studie vier verschiedene Formen nachgewiesen: unbewegliche Stäbchen, Kokken, bewegliche Stäbchen und Filamente. Sie treten auf, wenn die Bakterien in der Blase die Epithelzellen infizieren. Haben solche Formveränderungen etwas mit der pathogenen Wirkung der Bakterien zu tun? Bei Pilzen wissen wir, dass dies der Fall ist. Die meisten pathogenen Pilze sind dimorph mit Hefe- und Hyphen- (Faden-) Stadium, und nur eines davon verursacht Krankheiten. Die Erforschung der Morphologie und Virulenz von Bakterien steckt noch in den Kinderschuhen, aber zumindest bei *E. coli* scheinen Formveränderungen im Verlauf der Infektion tatsächlich eine entscheidende Rolle zu spielen.



Legionella pneumophila, der Erreger der Legionärskrankheit, kann verschiedene Formen annehmen. Hier erkennt man Einzelzellen, Zellpaare und Filamente (rot). © CDC

Die Aufmerksamkeit richtet sich insbesondere auf die Frage, welche Bedeutung die Filamentbildung für das Überleben der Bakterien hat. Filamente bilden sich, wenn Bakterien immer weiter wachsen, ohne sich zu teilen. Sie können dann das Zehn- bis Fünfzigfache der Länge eines Bateriaenstäbchens erreichen. Im vierten und letzten Entwicklungsstadium von *E. coli*-Stämmen, die Harnwegsinfektionen hervorrufen, werden die Bakterienfilamente bis zu 70 Mikrometer lang. *E. coli*-Filamente sind wie die Hyphen (Filamente) des Pilzes *Candida albicans* resistent gegen die Phagozytose, so dass die Bakterien im Organismus erhalten bleiben. Filamentöse Formen anderer pathogener Bakterien - *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella enterica* und andere - wurden ebenfalls beobachtet und dürften im Zusammenhang mit einer verbesserten Überlebensfähigkeit stehen. Und bei *Burkholderia pseudomallei* (dem Erreger der Melioidose) führt die Filamentbildung zur Resistenz gegenüber Antibiotikadosen, von denen die Stäbchenform abgetötet wird.



E. coli ist in der Regel ein zwei Mikrometer langes Stäbchen. Stämme, die Harnwegsinfektionen hervorrufen, bilden bis zu 70 Mikrometer lange Filamente. © HZI

Die äußere Form und ihre Veränderungen sind also anscheinend ein wichtiger Teil der Überlebensstrategie vieler pathogener Bakterien. Dieser Faktor wurde bei der Untersuchung der patho-

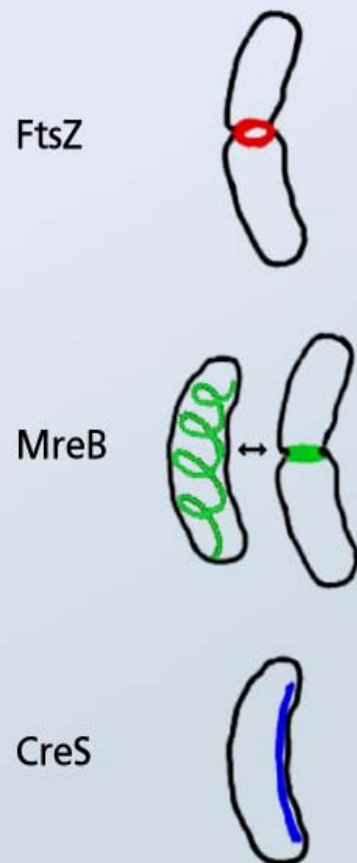
nenen Mechanismen von Bakterien bisher nicht berücksichtigt, er könnte sich aber für die Erforschung und Behandlung bakterieller Infektionen als höchst bedeutsam erweisen. Zur Behandlung des opportunistischen Erregers *C. albicans*, der gegen die üblichen pilzhemmenden Wirkstoffe zunehmend resistent ist, werden bereits Wirkstoffe zur Hemmung der Filamentbildung entwickelt. Auch für Bakterieninfektionen kommen Medikamente, die solche Effekte haben, als Alternative zu den herkömmlichen Therapiestrategien infrage. Da die Wirksamkeit der konventionellen Antibiotika abnimmt und die Suche nach neuen mikrobenhemmenden Wirkstoffen damit immer dringlicher wird, lohnt es sich wahrscheinlich, auch an die Form der Bakterien zu denken: Die Erreger selbst nehmen sie sehr ernst, und das können wir vielleicht bei ihrer Bekämpfung ausnutzen.

Die Frage nach dem Wie

Die Zellwand nahezu aller Bakterien besteht aus einem Geflecht von Peptidoglycan (auch Murein genannt). Sie hält das Innere der Zelle an seinem Platz, widersteht dem osmotischen Druck und verhindert so das Platzen. Außerdem hat sie Einfluss auf die Zellform. Die Struktur des Peptidoglycans ist allerdings bei Bakterien mit höchst unterschiedlicher Form sehr ähnlich und kann demnach nicht der bestimmende Faktor für die Morphologie der Bakterien sein. Wie also kommen Bakterien zu ihrer spezifischen Form?

Es muss für die Peptidoglycanhülle eine Art Stützgerüst geben, und wie sich herausgestellt hat, erfüllen kürzlich beschriebene Bestandteile des prokaryontischen Cytoskeletts genau diese Funktion. MreB zum Beispiel, das zum Actin homolog ist und in fast allen nicht kugelförmigen Bakterien vorkommt, bestimmt über den Durchmesser der Zelle und die stäbchenförmige Morphologie. Der Mechanismus umfasst dabei vermutlich die Steuerung von Enzymen, die das Peptidoglycan synthetisieren und organisieren. FtsZ, ein Tubulin-Homolog, der an der Zellteilung mitwirkt, hat ebenfalls Einfluss auf die Peptidoglycan-synthetisierenden Enzyme und dürfte ebenfalls an der Formgebung beteiligt sein. Ein weiteres Cytoskelett-Homolog, das Crescentin (CreS) - die prokaryontische Version der Intermediärfilamente - sorgt für den Unterschied zwischen einfachen Stäbchen und hakenförmigen Zellen.

(Nähere Informationen darüber, wie die Bakterienform entsteht, finden sich in den unten aufgeführten Übersichtsartikeln von Matthew Cabeen und Christine Jacobs-Wagner, Kevin Young (Bacterial Shape) und Zemer Gital.)



Anordnung der homologen Proteine von Tubulin (FtsZ), Actin (MreB) und Intermediärfilamenten (Cres), nachgewiesen bei *Caulibacter crescentus*. © Tom Vickers

Quellen und weiterführende Literatur:

A website with extensive information – and documentation – about Antony van Leeuwenhoek:
www.euronet.nl/users/warnar/leeuwenhoek.html

A concise review for an overview of the field:

- Young, K.D. Bacterial morphology: why have different shapes? *Curr. Opin. Microbiol.* (2007) 10: 596–600. doi:10.1016/j.mib.2007.09.009.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2007.09.009> Free article at PubMed Central
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=17981076>

A comprehensive (but very readable) review covering various selective pressures:

- Young, K.D. The selective value of bacterial shape. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* (2006) 660–703. doi:10.1128/MMBR.00001-06 <http://dx.doi.org/10.1128/MMBR.00001-06> (free full text)

Reviews focusing on the *how* question of bacterial shape:

- Cabeen, M.T. and Jacobs-Wagner, C. Skin and bones: the bacterial cytoskeleton, cell wall, and cell morphogenesis. *J. Cell. Biol.* (2007) 179: 381–387. doi: 10.1083/jcb.200708001
<http://dx.doi.org/10.1083/jcb.200708001> (free full text)
- Gitai, Z. The new bacterial cell biology: Moving parts and subcellular architecture. *Cell* (2005) 120: 577–586. doi: 10.1016/j.cell.2005.02.026
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2005.02.026>
- Young, K.D. Bacterial shape. *Mol. Microbiol.* (2003) 49: 571–580. free full text
<http://www3.interscience.wiley.com/journal/118845516/abstract> (Erratum in: *Mol Microbiol.* 2003 50: 723. free full text <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118845645/HTMLSTART>)

A discussion of the role of stress-induced filamentation in bacterial survival:

- Justice, S.S., Hunstad, D.A., Cegelski, L. and Hultgren, S.J. Morphological plasticity as a bacterial survival strategy. *Nat. Rev. Microbiol.* (2008) 6: 162–168. doi:10.1038/nrmicro1820
<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1820>

Research articles:

- Justice, S.S. et al. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* (2004) 5: 1333–1338. doi:10.1073/pnas.0308125100 <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0308125100> (free full text)
- Chen, K. et al. Modified virulence of antibiotic-induced *Burkholderia pseudomallei* filaments. *Antimicrob. Agents Chemother.* (2005) 49: 1002–1009. doi:10.1128/AAC.49.3.1002-1009.2005 <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.3.1002-1009.2005> (free full text)
- Saville, S.P. et al. Inhibition of filamentation can be used to treat disseminated candidiasis. *Antimicrob. Agents Chemother.* (2006) 50: 3312–3316. doi:10.1128/AAC.49.3.1002-1009.2005 <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.3.1002-1009.2005> (free full text)